

⑨日本国特許庁
公開特許公報

⑪特許出願公開
昭54-35210

⑩Int. Cl.²
A 61 K 9/48

識別記号

⑫日本分類
30 C 43

⑬内整理番号
7057-4C

⑭公開 昭和54年(1979)3月15日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑮植物油不けん化物のソフトカプセルの製法

埼玉県入間郡大井町大字亀久保
1906の139

⑯特 願 昭52-100553

⑰出 願 昭52(1977)8月24日

⑱發明者 濑尾宏
川越市砂新田2591の54
同 米沢克信

⑲出願人 日清製粉株式会社
東京都中央区日本橋小網町19番
12号

⑳代理人 弁理士 山下白

明細書

1. 発明の名称 植物油不けん化物のソフトカプセルの製法

者の成分は諸生理作用及び植物ステロールの吸収促進作用を有するためこのような植物油不けん化物は有用な医薬として使用されてきている。このような植物油不けん化物を薬剤とするための剤型としてはまず第1にソフトカプセルとすることが考えられるが、例えば大豆油不けん化物について云えばこのものは充填操作上様々な問題があり、このために大豆油不けん化物のソフトカプセル化は不可能と考えられていた

(特公昭49-46899号公報第2欄第1~11行参照)。このために先行技術において大豆油不けん化物に対して別の製剤基剤を用いてこれに吸着させて顆粒化したものを作成している現状である。しかしながらこのような方法では大量の基剤を必要とするため剤型が大きくなるばかりか、保存安定性がない等の固有的欠点を免かれないと

2. 特許請求の範囲

植物油不けん化物を非加熱条件下に 10,000 センチボアズ以下の粘度になるまで搅拌しついでそれをソフトカプセル化することを特徴とする植物油不けん化物のソフトカプセルの製造方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、ソフトカプセルの製造方法に係り、更に詳細には植物油不けん化物を原料としたソフトカプセルの製造方法に関するもの。

例えば大豆油不けん化物のような植物油不けん化物は植物ステロールおよび天然トコフェロールを含む半固形油状物質である。前者の成分は血清コレステロール低下作用を有して後

本発明者らは植物油不けん化物のソフトカプセル化の目的でこのようを植物油不けん化物の物理化学的運動について種々研究の結果、植物油不けん化物を非加熱条件下に搅拌して粘度 10,000 センチボアズ以下とした後にセラチン被膜をなすことにより、前述のような障害なしに植物油不けん化物をソフトカプセル化することに成功した。以下本発明を大豆油不けん化物の場合について更に詳細に説明する。

当業者には明らかなどとく。大豆油不けん化物は非常に流動性の悪い半固体油状物質であるが、このものを非加熱条件下に搅拌して 10,000 センチボアズ以下とした場合には搅拌の流動性がソフトカプセル化操作の簡不可逆的に保証されることがわかつた。搅拌を加熱下にした場合にはより迅速に流動性は増大するが、ここに示された流動性は大豆油不けん化物の冷却と共に

特許第 35210(2)
に再び失われてしまう。従つて少くとも 10,000 センチボアズ以下の粘度は最終的には非加熱条件下の搅拌によつて達成されねばならない。この性の不けん化物を単に搅拌することによつて粘度低下せしめうることは従来技術文献には示されていない。おそらくは大豆油不けん化物の非流動性はその中に含まれる植物ステロールの不均一な大結晶によるものと思われるが、これが搅拌処理により一定以下の大きさに分散されるために均質化ひいては粘度の低下を生ずるものと考えられる。他方加熱した場合は植物ステロールの溶解をきたすために一時的には粘度低下を生ずるが、粘度低下の際に逆に結晶生長を促進する可能性があるので加熱を伴なう搅拌は操作の途中においては許容しうるが最終的段階においては好ましくない。搅拌は大豆油不けん化物の粘度を 10,000 センチボアズ以下に

なす程度で充分であり、このようを粘度以下の粘度においては支障ないソフトカプセル化がなしうる。

ここに云う「大豆油不けん化物」とは大豆油を抽出した依然ガムおよび脱水工場等を経た後に行われる脱水工場にて水蒸気蒸留により抽出されるステリン類、トコフェロール類、油酸アルコール、テルペン、脂肪酸、中性脂肪などよりなる区分を原料として精製を行つたものである。すなわちこの原料をエステル化および蒸留工場を経て精製されたものである。この動植物エステル化けん化した後エステル化してもよく、また直接エステル化を行なつてもよい。このエステル化により逆性脂肪酸および中性脂肪はエステル化されて不けん化物に比して著しく低沸点となり、次いで実施される蒸留工場での分離がきわめて容易となる。エステルとしては低

級脂肪酸エステル特にメチルエステルが沸点および絶縁性の面で有利である。蒸留は通常の真空蒸留または分子蒸留を行えればよい。操作としては 2~1 Torr 程度で 150~200°C 程度で留出する脂肪酸区分をまず除去し、次いで 5×10^{-2} ~ 5×10^{-3} Torr 程度の真空中で 150~200°C 程度の留分を分取すれば目的の大豆油不けん化物を得ることが可能である。得られる收率はエステル化物は原料に対しておおむね 90% 前後であり、また大豆油不けん化物区分はエステル化物に対しておおむね 30~50% である。

本発明方法における搅拌にはホモゲナイザー、ミキサー等の任意の既知の装置を使用しうる。搅拌時の操作条件としては装置により異なるもので、各々の装置に応じた条件が選択される。例えば、バキュームホモミキサー（日本精機製作所製）を用いる場合は、回転速度 1000~

15000 rpm、時間1~10分そして圧力15~760mmHgが用いられる。超音波処理を行う場合は例えば20KHz程度の周波数が用いられる。搅拌の際の温度条件としては常温において行うのが成分の変質を招かず好ましいが、操作の困難な場合は50~100°C程度まで加温し大豆油不けん化物を一旦溶解した後搅拌をしつつ冷却することを妨げない。しかしこの場合温度が30°Cまで低下して粘度が所望レベルに達するまで搅拌を継続することが重要である。

このように処理された大豆油不けん化物は、流動性に富むようになるばかりでなく、搅拌時の剪断により植物ステロールの結晶が破壊されて細分化するため均一となり、そのままソフトカプセルに充填して医薬となし得るため、剤型も大きくなることがなく、体内吸収に対して好ましいものである。

はB型粘度計〔ソロモン電子工業(株)製〕を使用して30°Cにおいて測定したものである。

実施例 1

大豆油脱臭スカム1.6kgをベンゼン50mlに溶解し、水酸化カリウム2.8kgとビロガロール100gをメタノール19mlに溶解し、これをベンゼン層に加えて5時間攪拌を行う。冷却後約1.5mlの硫酸を加えて酸性とし、イソプロピルエーテル約15.0mlと水約100mlを加えて液-液抽出を行つた後イソプロピルエーテル層をさらに約100mlの水、次いで約80mlの饱和食塩水で洗浄し、無水芒硝約1kgを加えて一夜放置した後廻別する。イソプロピルエーテル層を減圧して15.8kgを得る。

このものをメタノール19mlに溶解し、硫酸500mlを加えて3時間攪拌を行う。冷却後約15.0mlのイソプロピルエーテルおよび水

特開昭54-35210(3)
例えば大豆油不けん化物は通常15,000~

18,000センチボアズ程度の粘度を有するが、これをそのままソフトカプセル化操作に付すると、打抜き法の場合にはゼラチンシートの間に原料が充分に収容されずシール不能であつてパンク現象を起す。また底下法を使用した場合には薬物の押出しに圧力を要するために同一なゼラチンコーティングが行なわれず形状が不定となりまたカプセル硬度も充分でない。これに對して本発明方法により処理した大豆油不けん化物は例えば打ち抜き法、底下法、封筒法等のいずれの場合も工業的に容易に実施することができます。また、原料にトリグリセライドのような希釈剤、ソルビタンモノオレエートのような界面活性剤の少量を添加することもまた妨げない。

本発明を更に詳細に示すために実施例を述べる。実施例を含めて本明細書において云う粘度

約100mlを加えて液-液抽出し、水100mlそして次いで饱和食塩水80mlで脂質イソプロピルエーテル層を洗浄し、無水芒硝約1kgを加えて一夜放置した後廻別する。イソプロピルエーテルを留去して14kgのエステル化物を得る。この得られたエステル化物を真空蒸留して脂肪酸メチルエステル区分4kg(5~1Torr、100~160°C)を除去して大豆油不けん化物5.1kg(粘度15,000cps、天然トコフェロール21%、植物ステロール43%、脂肪酸等36%)($1 \times 10^{-2} \sim 1 \times 10^{-3}$ Torr、170~200°C)を得る。

この大豆油不けん化物をバキュームホモミキサー〔日本精機製作所(株)製〕に入れ、圧力15mmHg、温度30°Cおよび回転数1500rpmの条件下10分間搅拌すると粘度は65,000cpsに低下する。

次に、ゼラチン5重底部、グリセリン2重底部および純水6重底部の割合のソフトカプセル剤皮形成用組成物2.6kgを厚さ0.9mmの均一な液膜となす。カプセル型Oval 5を取りつけた打ち抜き法ソフトカプセル連続自動製造機(Leiner & Sons社製)に前記の粘度低下した油状物質と液膜状剤皮形成用組成物とを供給して内容物約200gを含有するソフトカプセル24,000球を製造した。得られたソフトカプセル性状は次のとおりであつた。

内容物重量	20247mg
外皮重量	140.25mg
カプセル硬度(モンサント型硬度計使用)	17.5kg/cm ²
崩壊時間(日局第1液中)	4~7分

前記における原形である大豆油不けん化物をそのまま同様にソフトカプセル化に付した場合には内容物が溢出して完全なカプセル構造が得

られなかつた。

また、同じ原料をそのまま二重円筒式カプセル製造機(Globex International社製)を使用してシームレスカプセルを製造した場合に得られるシームレスカプセルの硬度は2.8kg/cm²ですぎなかつた。

実施例 2

実施例1の方圧に準じて得られた大豆油不けん化物粘度17,000cps、植物ステロール4.5%、天然トコフェロール2.0%、不飽和脂肪酸等3.5%、1.0kgおよびミクリオールB 1.2(Dynamit Nobel社製)1kgをターピン型搅拌羽根を有する密閉型反応器に入れて2.0mmHgの減圧とする。これを80~90℃に加熱し、800rpmで20分間搅拌し、次に30℃まで冷却しそして30℃に到達した後30分間さらに搅拌を続ける。得られた粘度8,000cpsの油状物質

を二重円筒式カプセル製造機(滴下法)(Globex International社製)の内筒に供給し、一方、ゼラチン2.0重底部、グリセリン5重底部、D-ソルビトール3重底部および純水2.5重底部の割合のソフトカプセル剤皮形成用組成物を外筒に供給し、剤皮の厚さを約1.0mmとなるようにして内容物約210gを含有する。シームレスカプセル52,000球を製造した。得られたソフトカプセル性状は次のとおりであつた。なお崩壊圧および崩壊条件は実施例1の方圧に準じた。

内容物重量	21035mg
外皮重量	145.18mg
カプセル硬度	19.7kg/cm ²
崩壊時間	3~7分

実施例 3

大豆油不けん化物(粘度17,500cps、植物

ステロール4.4.6%、天然トコフェロール21.0%、不飽和脂肪酸等3.4.4%)200gを超音波発生装置UR-200P(Tony seiko製)で常温に保ちながら1.0分間処理を行い、流動性(粘度10,000cps)の得られた大豆油不けん化物を得た。このものを実施例1と同様の方圧でソフトカプセルに充填した。

発明出願人 日清製粉株式会社

代理人弁理士山下白

手 続 换 正 書

昭和53年1月24日

特許庁長官 黒谷 善二 殿

1. 事件の表示

昭和52年特許第100553号

2. 発明の名称

植物油不けん化物のソフトカプセルの製法

3. 换正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都中央区日本橋小網町19番

名称 日清製粉株式会社



以 上

4. 代理人

住所 東京都千代田区麹町3丁目2番地(相互第一ビル)

電話(261)2022

氏名 (6256) 山 下 白

5. 换正命令の日付(自発)

昭和53年1月24日(発送日)

6. 换正の対象

明細書の発明の詳細を説明の欄

7. 换正の内容

- 1) 第5頁下から5行目の「エスティル交換」を「エスティル交換」と補正します。
- 2) 第10頁第3行の「約19」を「約14」と補正します。
- 3) 第10頁下から2行目の「65,000」を「4500」と補正します。